

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 409 751

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 77 35828

(54) Composition dotée de propriétés protectrices et pigmentogènes de la peau.

(51) Classification internationale (Int. Cl.²). **A 61 K 7/42.**

(22) Date de dépôt 29 novembre 1977, à 14 h 31 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 25 du 22-6-1979.

(71) Déposant : THOREL Jean-Noël, résidant en France.

(72) Invention de :

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Regimbeau, Corre, Paillet, Martin et Schrimpf.

La présente invention concerne une composition qui est dotée simultanément de propriétés protectrices de la peau et de propriétés accélératrices de la pigmentation de la peau.

5 Le problème que vise à résoudre la présente invention est d'obtenir une crème à la fois anti-solaire et bronzante qui, lorsqu'elle se trouve appliquée sur la peau, permet aux éléments filtrants de rester à la surface de la peau, et aux éléments bronzants de pénétrer et d'agir au niveau des cellules du
10 derme.

La présente invention se rapporte donc à une composition dotée simultanément de propriétés protectrices et de propriétés accélératrices de la pigmentation de la peau, contenant une dose photodynamique de 5-méthoxy-psoralène dissous
15 dans de la lanoline qui est destinée à pénétrer au niveau des mélanocytes du derme, et au moins une substance filtrante assurant une filtration sélective des rayons ultra-violets, dissoute dans une huile minérale qui est destinée à rester à la surface de l'épiderme.

20 La solubilisation différentielle des éléments filtrants dans un corps gras restant à la surface de l'épiderme, et des éléments bronzants dans un corps gras ayant un bon coefficient de pénétration, permet de résoudre de façon pleinement satisfaisante le problème posé.

25 Selon une autre caractéristique de la présente invention, la substance filtrante contenue dans la composition est constituée par une association de benzilidène-camphre et de paraméthoxy-cinnamate d'éthyl-hexyle.

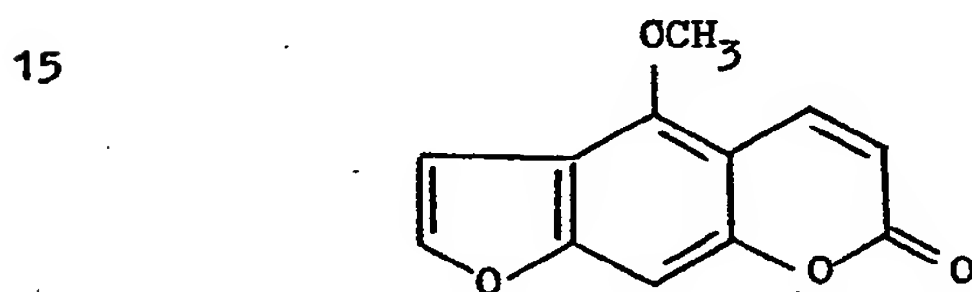
30 Selon une autre caractéristique de la présente invention, l'huile minérale est de préférence constituée par de l'huile de vaseline.

La présente invention se rapporte également à un procédé de préparation d'une composition telle qu'énoncée précédemment, selon lequel on dissout le 5-méthoxy-psoralène
35 dans de la lanoline à une température de l'ordre de 42 à 44°C,

la dissolution s'effectuant par étapes successives dans des quantités croissantes de lanoline, on dissout la substance filtrante dans une huile minérale, on mélange la lanoline et ladite huile minérale avec addition d'éléments nutritifs et
5 de vaseline jusqu'à obtention d'une crème de consistance homogène.

D'autres caractéristiques et avantages de la présente invention apparaîtront à la lecture de la description détaillée faite ci-après.

10 Conformément à la présente invention, la pigmentation directe de la peau, par activation du mécanisme pigmentogène de la mélanogénèse, est obtenue par utilisation de 5-méthoxy-psoralène de formule



20

Le 5-méthoxy-psoralène peut être obtenu par extraction à partir de substances végétales parmi lesquelles on peut citer *Ficus carica*, *Fagara xanthoxyloides*, *Skimmia laureola*,
25 *Citrus bergamia*, *Citrus acida*, *Seseli indicum*, *Ligusticum acutilobum*, *Heracleum sphendilium*, *Heracleum giganteum*, *Heracleum nepalense*, *Ruta graveolens*, *Pastinaca sativa*, *Angelica archangelica*, *Ammi majus*, *Pimpinella magna*, *Pimpinella saxifraga*.

30 Le 5-méthoxy-psoralène est de préférence utilisé à l'état purifié dans la composition selon l'invention. Cette purification peut être avantageusement obtenue par dissolution à chaud dans un alcool aliphatique inférieur, tel que le méthanol, cette opération étant suivie d'un refroidissement
35 qui conduit à la cristallisation du 5-méthoxy-psoralène purifié.

De façon avantageus la purification est obtenue par plusieurs opérations successives de dissolution et de cristallisation.

On rappellera que, sur le plan biologique, la mélanogénèse est une suite de réactions enzymatiques en chaîne conduisant à partir d'un acide aminé simple, qui est la tyrosine, à des pigments mélaniques plus ou moins oxydés. Sur le plan cellulaire, ces pigments s'accumulent dans les cellules appelées mélanocytes. Ces cellules, situées à la périphérie du derme, lorsqu'elles sont matures, libèrent les pigments (mélanosomes) dans l'épiderme. Ces pigments sont ensuite captés par des cellules appelées kératinocytes, le transfert se faisant par des prolongements cellulaires appelés dendrites.

Un bon fonctionnement de cette réaction a pour conséquence directe de produire un filtre solaire naturel, le bronzage assurant une protection permanente.

La qualité du bronzage dépend donc :

- de la nature chimique de la mélanine,
- du mode d'agrégation et de dispersion des mélanosomes dans les kératinocytes, et
- de la quantité de mélanine transférée et stockée.

Ces réactions sont sous la dépendance du rayonnement solaire ultra-violet et présentent souvent un déficit chez les peaux blanches ayant perdu l'habitude de s'exposer régulièrement au soleil.

C'est à ce niveau qu'intervient le 5-méthoxy-psoralène qui s'est révélé posséder la triple action suivante :

- augmentation de la taille des mélanocytes,
- augmentation du nombre de pigments, et
- augmentation de la vitesse de cette réaction de mélanogénèse.

Sous l'influence du rayonnement ultra-violet et à partir d'un certain seuil, l'emploi du 5-méthoxy-psoralène provoque une réaction du type phototoxique dont la gravité est proportionnelle à sa concentration. On peut ainsi voir apparaître des érythèmes dont l'intensité augmente selon la dose de 5-méthoxy-psoralène utilisée, avec souvent des complications diverses selon la susceptibilité de l'individu. C'est ce qu'on appelle la réaction de photosensibilité ou de phototoxicité.

L'action couplée d'un filtre sélectionnant les ultra-violet B à ces mêmes doses phototoxiques de 5-méthoxy-psoralène diminue d'une manière très significative les réactions érythéma-
teuses observées et déplace par conséquent l'échelle de phototo-
xicité. Le seuil de phototoxicité peut donc varier de façon assez
importante en fonction de différents paramètres tels que, par exem-
ple, la nature de l'excipient, la nature et la concentration des
éléments filtrants, la longueur d'onde du rayonnement émis ; il
est toutefois préférable de ne pas dépasser une concentration de
250 ppm en 5-méthoxy-psoralène.

A des concentrations plus faibles que celles évoquées pré-
cédemment, le 5-méthoxy-psoralène est capable de provoquer une
pigmentation directe de la peau sans apparition de réaction de
type phototoxique. Cette réaction présente une intensité maximum
à une longueur d'onde de 360 nm (UVA). Ce phénomène s'explique
par un déplacement de la réaction érythème/pigment en faveur de
la pigmentation.

Aux doses photodynamiques, c'est-à-dire inférieures aux do-
ses phototoxiques, le 5-méthoxy-psoralène provoque une excellente
pigmentation de la peau et ne présente aucun caractère érythé-
mateux.

La composition selon la présente invention comporte égale-
ment des éléments filtrants susceptibles de sélectionner les
ultra-violet, ce qui permet au 5-méthoxy-psoralène de déplacer
la réaction érythème/pigment vers les ultra-violet courts, en
évitant l'apparition d'un processus érythémateux.

De façon avantageuse, les filtres utilisés dans la compo-
sition selon l'invention sont :

1) le paraméthoxy-cinnamate d'éthyl-hexyle

Ce composé assure une filtration sélective des rayons ul-
tra-violet responsables des érythèmes. Son maximum d'absorption
est situé entre 308 et 310 nm. Différents essais ont montré
qu'un filtre solaire est d'autant plus efficace que son pouvoir
absorbant est plus élevé pour une longueur d'onde définie. Une
rapide chute de cette absorption aux longueurs d'onde supérieu-
res permet la pénétration totale des UVA à partir de 350 nm.

2) benzilidène-camphre

Le benzilidène-camphr a son maximum d'activité dans la
zone des UVB. Ces deux pics d'absorption sont situés à 300
et 315 nm et la diminution de cette absorption est plus pro-

gressive que celle du paraméthoxy-cinnamate d'éthyl-hexyle. C'est pourquoi seulement environ la moitié des rayons ultraviolets sont transmis à 300 nm, c'est-à-dire dans les UVA. La transmission totale n'est effective qu'après 340 nm.

5 Par suite, l'emploi de cette association d'éléments filtrants permet donc de modérer la dose d'UVA pénétrant dans le derme, sans pour autant bloquer la zone d'activité du 5-méthoxy-psoralène qui se situe à 350 nm.

10 La concentration des éléments filtrants sera calculée afin d'assurer à l'organisme une protection analogue à celle d'une peau très pigmentée. Les deux fonctions principales du filtre sont d'assurer une filtration quasi-totale des ultraviolets B et d'assurer une filtration partielle, qualitative et quantitative des UVA, ceci afin de permettre à tous les
15 types de peau de supporter sans dommage les conditions d'ensoleillement les plus variées.

La pigmentation, donc l'auto-protection de la peau, varie constamment pendant le bronzage. Il y a donc lieu de prévoir plusieurs types de crème dont les teneurs respectives en éléments filtrants varient en proportion inverse. C'est ainsi que,
20 pour les crèmes destinées à être appliquées sur des peaux blanches démunies de protection, la concentration en éléments filtrants sera élevée. Dans un autre type de crème selon l'invention, les teneurs des éléments filtrants diminuent au fur
25 et à mesure que la pigmentation naturelle augmente, la mélanine prenant alors le relai de façon permanente.

En faisant appel à diverses crèmes ayant des concentrations différentes d'éléments filtrants on peut obtenir une filtration globale (mélanine + filtre chimique) qui reste donc à peu près
30 constante pendant la durée d'utilisation de ces différents types de crème. On obtient ainsi une filtration pratiquement complète de l'ensemble du rayonnement ultra-violet B, en évitant l'apparition d'un érythème quelle que soit la durée d'exposition et des conditions d'ensoleillement. C'est donc
35 l'effet direct de la pigmentation due aux UVA qui induit la

mélanogénèse et c'est par l'apport du 5-méthoxy-psoralène, favorisant la vitesse de cette réaction, que les doses d'UV nécessaires peuvent rester modérées tout en permettant un bronzage des sujets présentant habituellement une hypersensibilité au soleil consécutive à un déficit de leur facteur mélanogénique.

La composition selon l'invention, à diverses concentrations d'éléments filtrants, permet donc d'obtenir une haute protection alliée à un bronzage rapide.

10. Conformément à une autre caractéristique de la présente invention, la composition cosmétique selon l'invention comprend également un certain nombre d'éléments nutritifs choisis parmi les vitamines, l'huile de germe de blé, l'huile d'avocat, les sels minéraux, les acides aminés, les diastases, etc.

15 De façon avantageuse, la composition cosmétique selon l'invention contient de la vitamine A, qui est l'élément trophique du derme. Facilement absorbée par l'épiderme, la vitamine A exerce un rôle particulier dans la composition selon l'invention, en ce sens qu'elle permet de diminuer les risques d'hypér-kératinisation et de desquamation anormales.

20 De façon avantageuse, la composition selon l'invention contient également de l'huile de germe de blé qui est à la fois hydrophile et lipophile et se trouve donc facilement absorbée par la peau. L'huile de germe de blé, riche en phytostérols, lécithine, provitamine A, ainsi qu'en vitamines D, F et E, est responsable de multiples actions bénéfiques au niveau de la peau. Elle provoque une légère hyperhémie, favorise le maintien de l'équilibre hydrique, stimule la couche basale avec un adoucissement de l'épiderme, et constitue un

25 élément kératolitique doux permettant de conserver une bonne élasticité de la peau.

30 L'huile d'avocat contient de la provitamine A, des vitamines du groupe B, des vitamines E et K, de la lécithine et des phytostérols. Cette huile, facilement absorbée par la peau, exerce une activité complémentaire du même type que celle de l'huile de germe de blé, et c'est pourquoi elle peut aussi

35

ntretr avantageusement dans la composition de l'invention.

De façon avantageuse la composition selon l'invention contient également de la vitamine F. L'ester glycérique de la vitamine F contient des acides gras essentiels non saturés, 5 estérifiés (acides linoléniques, linoliques, archidoniques) caractérisés principalement par la teneur en acides linoliques biologiquement actifs. Les acides gras essentiels sont étroitement liés au mécanisme des graisses et des glucides et interviennent dans plusieurs réactions d'oxydo-réduction. Une 10 carence en acide gras à activité vitaminique entraîne des eczémas, des inflammations, la kératinisation et le dessèchement de la peau. En outre, les acides gras ont une activité anti-infectieuse et bactériostatique (inhibition du métabolisme et du développement des bactéries gram. +). L'emploi de cette 15 vitamine dans la composition cosmétique selon l'invention permet donc d'éviter le dessèchement et la rugosité de la peau, ainsi que les risques d'eczéma.

De manière à renforcer les propriétés adoucissantes, émouliantes et calmantes de la composition cosmétique selon l'invention, cette dernière peut également contenir de façon 20 avantageuse un extrait glycolique de pulpe de concombre. Cet extrait comprend notamment les principaux éléments suivants :

- vitamines (vitamine C, carotène, thiamine),
- sels minéraux (fer, manganèse, cuivre, zinc),
- 25 - des acides aminés (arginine, trigonelline),
- des diastases (lysosyme, carboxylase pyruvique).

Les divers éléments nutritifs de la composition selon l'invention ainsi que le 5-méthoxy-psoralène se trouvent dissous dans la lanoline. Tous ces éléments actifs peuvent 30 donc aisément pénétrer au niveau des mélanocytes du derme, compte tenu de l'excellent coefficient de pénétration de la lanoline. Il convient en outre d'observer que le 5-méthoxy-psoralène, est insoluble dans les huiles minérales et en particulier dans l'huile de vaseline utilisée pour dissoudre les 35 éléments filtrants. De leur côté, les éléments filtrants, qui présentent une dissolution préférentielle dans les huiles minérales, ont une forte tendance à rester présents dans le film superficiel, par exemple d'huile de vaseline, s'étendant à la surface de l'épiderme.

Conformément à la présente invention, la composition cosmétique est obtenue en dissolvant le 5-méthoxy-psoralène dans la lanoline à une température de l'ordre de 42 à 44°C, la dissolution s'effectuant par étapes successives dans des quantités croissantes de lanoline.

Exemple de dissolution 5-méthoxy-psoralène dans de la lanoline

On triture au mortier 1,5 g de 5-méthoxy-psoralène dans 10 g de lanoline à une température de l'ordre de 42 à 44°C afin d'écraser et de disperser d'une façon homogène les molécules de 5-méthoxy-psoralène dans la lanoline. Puis, à une température de l'ordre de 42 à 44°C, on ajoute progressivement 90 g de lanoline sous agitation constante. On agite pendant 2 heures cette solution à cette même température.

Puis on ajoute 800 g de lanoline à chaud et on agite d'une manière régulière à la température de fusion de la lanoline pendant 1 heure.

On vérifie alors la bonne solubilité par centrifugation d'un prélèvement de cette solution et, le cas échéant, le résidu non dissous à base de 5-méthoxy-psoralène est alors repris par 10 g de lanoline à chaud et redissous dans les conditions ci-dessus (c'est-à-dire dans 100 g de lanoline à chaud).

Ces 100 g sont incorporés aux 900 g du mélange précédent et agités pendant une demi-heure. Les températures sont progressivement augmentées sous agitation jusqu'à 55°C pendant une demi-heure. On obtient ainsi une parfaite homogénéité de dispersion des molécules de 5-méthoxy-psoralène dans la lanoline qui peut être directement utilisé pour la réalisation des crèmes. La concentration en 5-méthoxy-psoralène de la solution lanolinique ainsi obtenue est alors de 1,5 pour mille.

Après dissolution des substances filtrantes dans l'huile de vaseline, on mélange la lanoline, l'huile de vaseline et une quantité suffisante de vaseline jusqu'à obtention d'une crème de consistance homogène.

Bien entendu, la présente invention ne se limite pas aux modes de réalisation et de mise en oeuvre précédemment décrits, mais il est parfaitement possible, sans pour autant sortir du cadre de la présente invention, d'en imaginer un certain nombre de variantes de détail.

5

REVENDICATIONS

- 1.- Composition dotée simultanément de propriétés protectrices et de propriétés accélératrices de la pigmentation de la peau, caractérisée en ce qu'elle contient une dose photodynamique de 5-méthoxy-psoralène dissous dans de la lanoline
5. qui est destinée à pénétrer au niveau des mélanocytes du derme, et au moins une substance filtrante assurant une filtration sélective des rayons ultra-violets, dissoute dans une huile minérale qui est destinée à rester à la surface de l'épiderme.
- 2.- Composition selon la revendication 1,
- 10 caractérisée en ce que la substance filtrante est constituée par une association de benzilidène-camphre et de paraméthoxycinnamate d'éthyl-hexyle.
- 3.- Composition selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée en ce que l'huile minérale est de l'huile
- 15 de vaseline.
- 4.- Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce qu'elle contient en outre une quantité suffisante de vaseline par rapport à la quantité de lanoline et d'huile de vaseline pour obtenir une crème de consistance
- 20 homogène.
- 5.- Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle contient en outre des éléments nutritifs notamment choisis parmi les vitamines, de l'huile de germe de blé, de l'huile d'avocat, de sels minéraux,
- 25 des acides aminés et des diastases.
- 6.- Procédé de préparation d'une composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'on dissout le 5-méthoxy-psoralène dans de la lanoline à une température de l'ordre de 42 à 44°C, la dissolution s'effectuant
- 30 par étapes successives dans des quantités croissantes de lanoline, que l'on dissout la substance filtrante dans une huile minérale, et que l'on mélange la lanoline et ladite huile minérale avec addition d'éléments nutritifs ainsi que de vaseline jusqu'à obtention d'une crème de consistance homogène.

7.- Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'on purifie le 5-méthoxy-psoralène par dissolution à chaud dans un alcool aliphatique inférieur, tel que le méthanol, suivie d'un refroidissement conduisant à la cristallisation de 5-méthoxy-psoralène purifié.

8.- Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que la purification est obtenue par plusieurs opérations successives de dissolution et de cristallisation.